

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Femanor töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

1 tafla inniheldur: Estradíólhemiýdrat, samsvarandi estradíól 2 mg, noretísterónasetat 1 mg.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 60,73 mg mjólkursykurseinhýdrat.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Grá, merkt P2.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Uppbótarmeðferð með hormónum við einkennum estrógenskorts hjá konum þegar meira en ár er liðið frá tíðahvörfum.

Fyrirbyggjandi gegn beinþynningu eftir tíðahvörf hjá konum sem eru í aukinni áhættu á beinbrotum og þola ekki eða mega ekki nota önnur lyf sem ætluð eru til fyrirbyggjandi notkunar gegn beinþynningu. Takmörkuð reynsla er af meðferð hjá konum eldri en 65 ára.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Femanor er samsett lyf til samfelldrar hormónauppbótarmeðferðar hjá konum með leg.

Taka á eina töflu á dag án hléa.

Konur sem ekki eru á hormónauppbótarmeðferð eða konur sem eru að skipta úr annarri samfelldri samsettri meðferð mega hefja meðferð hvenær sem er. Konur sem breyta frá kaflaskiptri hormónauppbótarmeðferð ættu að hefja meðferð strax og blæðingum lýkur.

Við upphaf meðferðar og áframhaldandi meðferð við einkennum tíðahvarfa skal nota minnsta virka skammt í sem stystan tíma (sjá einnig kafla 4.4).

Ef gleymist að taka eina töflu verður að taka hana innan 12 klst., annars á að farga henni, og taka næstu töflu daginn eftir. Þegar skammtur gleymist aukast líkur á milliblaedingum og blettablaedingum.

4.3 Frábendingar

- Þekkt brjóstakrabbamein, saga eða grunur um brjóstakrabbamein
- Þekkt illkynja estrógenháð æxli eða grunur um slíkt æxli (t.d. krabbamein í legslímhúð)
- Blæðing frá leggöngum af óþekktum orsökum
- Ómeðhöndlaður ofvöxtur legslímu
- Saga um eða yfirstandandi bláæðasegarek (segamyndun í djúpum bláæðum, lungnasegarek)

- Þekktir sjúkdómar sem valda tilhneigingu til segamyndunar (t.d. skortur á próteini C, próteini S eða andþrombíni, sjá kafla 4.4)
- Virkur eða nýlega yfirstaðinn segarekssjúkdómur í slagæðum (t.d. hjartaöng, hjartadrep)
- Bráður lifrarsjúkdómur eða fyrri lifrarsjúkdómur ef lifrargildi eru ekki komin í eðlilegt horf aftur
- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Porfýría

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Við meðferð við tíðahvarfaeinkennum, ætti einungis að hefja hormónauppbótarmeðferð þegar einkenni hafa neikvæð áhrif á lífsgæði. Í öllum tilfellum á að minnsta kosti einu sinni á ári að meta vandlega ávinning á móti áhættu af meðferðinni. Hormónauppbótarmeðferð á aðeins að halda áfram á meðan ávinningur er talinn meiri en áhættan. Takmörkuð þekking er á áhættu í tengslum við hormónauppbótarmeðferð við snemmkomnum tíðahvörfum. Vegna lítillar raunáhættu fyrir yngri konur getur þó hlutfallið milli áhættu og ávinnings hjá þessum konum verið hagstæðara en hjá eldri konum.

Læknisskoðun/-eftirlit með meðferð

Áður en meðferð með hormónauppbót hefst eða er hafin að nýju skal fá nákvæma heilsufarssögu þ.m.t. upplýsingar um arfgenga sjúkdóma. Almenn læknis- og grindarholsskoðun, þar með talin brjóstaskoðun, á að taka mið af heilsufarssögu sjúklings auk upplýsinga í kafla 4.3 Frábendingar og 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun. Meðan á meðferð stendur er mælt með reglulegu eftirliti en tíðni þess og eðli á að aðlaga að hverri einstakri konu. Upplýsa skal konur um hvers konar breytingar á brjóstum þær eigi að skýra lækni eða hjúkrunarfræðingi frá (sjá kafla um „Brjóstakrabbamein“ hér að neðan). Rannsóknir, þar með talin regluleg brjóstaskoðun og/eða brjóstamyndataka, eiga að vera í samræmi við gildandi, viðtekna starfshætti við skimun hjá heilbrigðum konum sem og eftir klínískum þörfum hverrar konu fyrir sig.

Aðstæður sem kalla á sérstakt eftirlit

Ef eitthvað af eftirfarandi er til staðar eða hefur áður komið fram og/eða versnað við meðgöngu eða við fyrri hormónameðferð á að fylgjast sérstaklega vel með sjúklingnum. Hafa skal í huga að þessir kvillar geta komið fram aftur eða versnað við meðferð með Femanor:

- sléttvöðvaæxli í legi eða legslímuvilla
- saga um segarekssjúkdóm eða áhættuþættir fyrir slíku (sjá aftar kaflann „Segarek í bláæðum“)
- áhættuþættir fyrir estrógenháðum æxlum, t.d. fyrsta stigs arfgengi á brjóstakrabbameini
- of hár blóðþrýstingur
- lifrarsjúkdómur (t.d. kirtilæxli í lifur)
- sykursýki með eða án fylgikvilla í æðum
- gallsteinar
- mígreni eða (svæsin) höfuðverkur
- rauðir úlfar (systemic lupus erythematosus, SLE)
- saga um ofvöxt legslímu (sjá aftar kaflann „Ofvöxtur legslímu“)
- flogaveiki
- astmi
- snigilgluggahersli (otosclerosis)

Ástæður fyrir tafarlausri stöðvun meðferðar

Hætta skal meðferð ef fram kemur ástand sem talið er upp sem frábending (sjá kafla 4.3) og jafnframt ef eftirfarandi kemur fram:

- gula eða staðfest versnun á lifrarstarfsemi
- veruleg hækkun blóðþrýstings
- mígrenilíkur höfuðverkur í fyrsta sinn
- þungun

Ofvöxtur legslímu og krabbamein

- Hjá konum sem hafa ekki gengist undir legnám er aukin hætt á ofvexti legslímu og krabbameini, þegar estrógen er gefið eingöngu í langan tíma. Sú aukna hætt á krabbameini í legslímu sem greint hefur verið frá hjá konum sem eingöngu eru á meðferð með estrógeni er á bilinu tvöfalt til 12 sinnum meiri, samanborið við þær sem eru ekki meðhöndlaðar, háð meðferðarlengd og estrógenskammti (sjá einnig kafla 4.8). Eftir að meðferð er hætt getur hættan verið aukin í að minnsta kosti 10 ár.
- Viðbót lotubundinnar meðferðar með gestageni, í að minnsta kosti 12 daga í mánuði/28 daga meðferðarhringur, eða samfelld meðferð með estrógeni og gestageni, hjá konum sem hafa ekki gengist undir legnám, dregur úr þessari auknu hættu í tengslum við meðferð með estrógeni eingöngu.
- Milliblaðingar og blettablaðingar geta komið fram á fyrstu mánuðum meðferðarinnar. Ef milliblaðingar eða blettablaðingar koma fram eftir meðferð í nokkurn tíma eða halda áfram eftir að meðferð er hætt á að rannsaka orsakirnar, sem getur falið í sér töku á vefjasýni úr legslímhúð til þess að útiloka illkynja vöxt í legslímu.

Brjóstakrabbamein

Rannsóknargögn í heild sýna aukna hættu á brjóstakrabbameini hjá konum á samsettri kvenhormónauppbót með estrógeni-prógestageni eða estrógeni eingöngu sem er háð lengd kvenhormónauppbótar.

Samsett meðferð með estrógeni og gestageni

- Í slembuðu samanburðarrannsókninni með lyfleysu, Women's Health Initiative study (WHI), og safngreiningu á framskyggnum faraldsfræðilegum rannsóknum eru niðurstöður samhljóma varðandi aukna hættu á brjóstakrabbameini hjá konum sem nota kvenhormónauppbót með estrógen-prógestagen-samsetningum, áhættan verður greinileg eftir u.þ.b. 3 (1-4) ára notkun (sjá kafla 4.8).

Meðferð eingöngu með estrógeni

- Í WHI-rannsókninni kom ekki fram aukin hætt á brjóstakrabbameini hjá konum sem höfðu farið í legnám og fengu eingöngu estrógen-meðferð. Áhorfsrannsóknir (observational studies) hafa oftast sýnt lítilsháttar aukningu í hættu á að fá brjóstakrabbamein en hún er lægri en hjá konum sem fengið hafa samsetta meðferð með estrógeni og gestageni (sjá kafla 4.8).

Niðurstöður úr stórrí safngreiningu sýndu að eftir að notkun er hætt dregur úr aukinni áhættu með tímanum og tíminn þar til áhættan verður aftur sú sama og fyrir notkun kvenhormónauppbótar er háður meðferðarlengd. Þegar kvenhormónauppbót hefur verið notuð lengur en 5 ár getur áhættan varað í 10 ár eða lengur.

Hormónauppbótarmeðferð, sérstaklega samsett meðferð með estrógeni og gestageni, eykur þéttleika sem fram kemur á brjóstamyndum. Það getur dregið úr möguleikum á greiningu brjóstakrabbameins með röntgenmynd.

Krabbamein í eggjastokkum

- Krabbamein í eggjastokkum er mun sjaldgæfara en brjóstakrabbamein. Faraldsfræðileg gögn úr yfirgripsmikilli safngreiningu benda til örlítið aukinnar hættu hjá konum, sem fá uppbótarmeðferð með hormónum með estrógeni eingöngu eða samsetningu estrógens-prógestagens, sem kemur fram innan 5 ára notkunar og minnkar með tímanum eftir að notkun er hætt. Sumar aðrar rannsóknir, þ.m.t. WHI rannsóknin (Women's Health Initiative Study), gefa til kynna að notkun samsettrar uppbótarmeðferðar með hormónum geti verið tengd svipaðri eða örlítið minni hættu (sjá kafla 4.8.).

Segarek í bláæðum (VTE)

- Hormónauppbótarmeðferð fylgir 1,3 til 3 sinnum meiri hættu á segareki í bláæðum, t.d. segamyndun í djúpum bláæðum eða lungnasegareki. Meiri líkur eru á slíkum tilvikum á fyrsta ári uppbótarmeðferðar en síðar (sjá kafla 4.8).
- Konur með sögu um segarek í bláæðum eða þekkta segamyndunrahneigð eru í aukinni hættu á segareki í bláæðum. Hormónauppbótarmeðferð getur aukið þessa áhættu og þess vegna mega þessir sjúklingar ekki fá hormónauppbótarmeðferð (sjá kafla 4.3).
- Almenn þekktir áhættuþættir fyrir segareki í bláæðum eru notkun estrógena, hár aldur, stórar skurðaðgerðir, langvarandi rúmlega/takmörkun á hreyfingu, offita (BMI > 30 kg/m²), meðgangi og fyrst eftir fæðingu, rauðir úlfar og krabbamein. Ekki liggur fyrir samhljóða álit um hugsanlegan þátt æðahnúta í segareki í bláæðum.
- Eins og á við alla sjúklinga, sem eru nýkomnir úr skurðaðgerð, skal íhuga vandlega fyrirbyggjandi ráðstafanir til þess að koma í veg fyrir bláæðasegamyndun. Ef búast má við langvarandi rúmlegu/takmörkun á hreyfingu eftir valkvæða aðgerð, sérstaklega í grindarholi eða bæklunarskurðaðgerðir á neðri útlimum, skal íhuga hlé á uppbótarmeðferðinni í 4-6 vikur fyrir aðgerðina. Ekki má hefja meðferðina á ný fyrr en konan hefur fulla fótaferð/hreyfigetu.
- Konum, sem aldrei hafa fengið bláæðasegarek en eiga náinn ættingja með sögu um bláæðasegarek á unga aldri, má bjóða skimun, eftir að veittar hafa verið nákvæmar upplýsingar um takmarkanir hennar (með skimun er einungis hægt að greina lítinn hluta þeirra galla sem valda tilhneigingu til segamyndunar). Ef galli greinist, sem veldur tilhneigingu til blóðsegamyndunar, sem er annars konar en sá sem olli blóðsegareki hjá ættingjum eða ef gallinn er alvarlegri (t.d. skortur á andþrömbíni, próteini-S eða próteini-C, eða fleiri en einn galli) má ekki veita hormónauppbótarmeðferð.
- Hjá konum, sem eru á segavarnarmeðferð að staðaldri, þarf að meta vandlega áhættu með hliðsjón af ávinningi af hormónauppbótarmeðferð.
- Komi fram segarek í bláæðum eftir að meðferð hefst á að hætta meðferð. Ráðleggja á sjúklingum að leita strax til læknis ef fram koma einkenni sem geta bent til segareks (t.d. sársaukafull bólga í fótlegg, skyndilegur verkur fyrir brjósti, mæði).

Kransæðasjúkdómar

- Slembiraðaðar samanburðarrannsóknir hafa ekki sýnt fram á verndandi áhrif gegn hjartadrepum, hvorki hjá konum með kransæðasjúkdóm né konum sem ekki voru með kransæðasjúkdóm sem fengu samsetta hormónauppbótarmeðferð meðferð með estrógeni og gestageni eða estrógeni eingöngu.

Samsett meðferð með estrógeni og gestageni

Hlutfallsleg áhætta fyrir kransæðasjúkdómi við samsetta hormónauppbótarmeðferð með estrógeni og gestageni er lítillega aukin. Þar sem grunnlína raunáhættu fyrir kransæða sjúkdómi er nátengd aldri er fjöldi viðbótartilvika kransæðasjúkdóms vegna hormónauppbótarmeðferðar með estrógeni og gestageni mjög lítil hjá heilbrigðum konum nálægt tíðahvörfum en fer vaxandi með hækkandi aldri.

Meðferð eingöngu með estrógeni

Slembiröðuð samanburðargögn gáfu ekki til kynna aukna áhættu á kransæðasjúkdómum hjá konum sem höfðu undirgengist legnám og fengið eingöngu estrógen-meðferð.

Heilaslag vegna blóðþurrðar

- Samsett meðferð með estrógeni og gestageni og með estrógeni eingöngu tengist 1,5-faldri aukningu á tilvikum heilaslags vegna blóðþurrðar. Hlutfallsleg áhætta breytist ekki með hækkandi aldri eða eftir því hversu langur tími er liðinn frá tíðahvörfum. Þó eykst almennt hættan á heilaslagi með aldrinum hjá konum sem eru á hormónauppbótarmeðferð, þar sem grunnáhættan á heilaslagi er verulega háð aldri (sjá kafla 4.8).

Skjaldvakabrestur

- Sjúklingar, sem þurfa að fá uppbótarmeðferð með skjaldkirtilshormóni, skulu vera undir reglulegu eftirliti með tilliti til starfsemi skjaldkirtils meðan á hormónauppbótarmeðferð stendur til að tryggja að magn skjaldkirtilshormóna sé innan viðunandi marka.

Ofnæmisbjúgur

- Estrógen getur valdið eða aukið einkenni ofnæmisbjúgs, einkum hjá konum með arfgengan ofnæmisbjúg.

Aðrir sjúkdómar

- Estrógen geta valdið vökvauppsöfnun og því skal fylgjast náið með sjúklingum með hjartasjúkdóma eða skerta nýrnastarfsemi.
- Fylgjast skal náið með konum á uppbótarmeðferð með hormónum með þekkta blóðþríglyseríðahækkun, vegna þess að í tengslum við estrógenmeðferð til inntöku hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum mikillar hækkunar þríglyseríðgilda í plasma, sem leitt getur til brisbólgu hjá konum með þennan sjúkdóm
- Utanaðkomandi estrógen geta valdið því að einkenni arfgengs eða áunnins ofnæmisbjúgs koma fram eða versna.
- Estrógen auka magn skjaldvakabindandi glóbúlíns (TBG) sem leiðir til hækkunar gilda skjaldkirtilshormóna í blóðrásinni, mælt sem próteinbundið joð (PBI), T4 gildum (mælt á súlu eða með geislaónæmismælingum (RIA) og T3 gildum (mælt með RIA). T3 resin upptaka minnkar, sem endurspeglar í hækkuðum gildum TBG. Þéttni óbundins T4 og óbundins T3 er óbreytt. Þéttni annarra bindipróteina í sermi getur aukist, t.d. barksterabindandi glóbúlíns (CBG) og kynhormónabindandi glóbúlíns (SHBG) sem leiðir til aukinnar þéttni barkstera og kynhormóna í blóðrásinni. Þéttni óbundinna eða líffræðilega virkra hormóna breytist þó ekki. Önnur plasmaprótein geta aukist (angiotensín/renín hvarfefni, alpha-I-andtrýpsín, cerúlóplasmin).
- Hormónauppbótarmeðferð bætir ekki vitræna starfsemi. Tilteknar vísbendingar eru um aukna hættu á hugsanlegum vitglöpum hjá konum sem hefja samfellda, samsetta hormónauppbótarmeðferð eða með estrógeni eingöngu eftir að þær hafa náð 65 ára aldri.

Hækkun á gildi ALAT

Í klínískum rannsóknum á samsettu meðferðinni ombitasvír/paritaprevír/ritónavírog dasabúvír með eða án ribaviríns við lifrabólgu C, voru ALT-hækkanir sem voru meira en 5-föld eðlileg efri mörk, marktækt algengari hjá konum sem notuðu lyf sem innihalda etínýlestradíól eins og t.d. samsettar hormónagetnaðarvarnir. Að auki komu ALT-hækkanir fram, meðal sjúklinga sem fengu glecaprevír/pibrentasvír eða sófóbúvír/velpatasvír/voxilaprevír, hjá konum sem notuðu lyf sem innihalda estradíól, svo sem samsettar hormónagetnaðarvarnir.

Konur sem nota lyf sem innihalda önnur estrógen en etínýlestradíól, eins og t.d. estradíól, og ombitasvír/paitaprevír/ritónavír og dasabúvír með eða án ribaviríns voru með svipaða tíðni ALT-hækkana og konur sem fengu engin estrógen. Hinsvegar, þar sem að takmarkaður fjöldi kvenna tók önnur estrógen, skal gæta varúðar við samhliðagjöf með eftirfarandi samsettum lyfjameðferðum: ombitasvír/paritaprevír/ritónavír og dasabúvír með eða án ribaviríns; með glecaprevír/pibrentasvír eða sófóbúvír/velpatasvír/voxilaprevír. Sjá kafla 4.5.

Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Umbrot estrógena og gestagena geta aukist við samhliða meðferð með lyfjum sem vitað er að virkja ensím sem umbrjóta lyf, sérstaklega cýtókróm P450 ensínum. Dæmi um slík lyf eru flogaveikilyf (t.d. fenóbarbital, fenýtóín, karbamazepín) og sum lyf gegn sýkingum (t.d. rifampicín, rifabútín, nevírapín,

efavírenz). Enda þótt vitað sé að ritónavír, telaprevír og nelfinavír séu hemlar ensíma sem umbrjóta lyf hafa þessi lyf virkjandi áhrif, þegar þau eru gefin samhliða sterahormónum. Náttúruylf sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) geta einnig virkjað umbrot estrógena og gestagena. Klínísk þýðing aukinna umbrota estrógena (og gestagena) er minni áhrif og mögulega breytt blæðingamynstur.

Lyf sem hamla virkni lifrarensíma sem umbrjóta lyf t.d. ketókónazól geta aukið plasmabéttni virku efna Femanor.

Estrógenmeðferð getur haft áhrif á niðurstöður blóðprófa, t.d. prófa á skjaldkirtilsstarfsemi (sjá kafla 4.4) og prófa á glúkósaþoli.

Áhrif hormónauppbótarmeðferðar með estrógenum á önnur lyf

Sýnt hefur verið fram á að hormónagetnaðarvarnir sem innihalda estrógen draga marktækt úr plasmabéttni lamotrigíns við samhliða notkun, vegna örvarunar á glúkúróníðtengingu lamotrigíns. Þetta getur dregið úr stjórn á flogaköstum. Þó hugsanlegar milliverkanir milli hormónauppbótarmeðferðar og lamotrigíns hafi ekki verið rannsakaðar er búist við því að svipuð milliverkun sé fyrir hendi, sem gæti leitt til minni stjórnar á flogaköstum hjá konum sem nota þessi lyf samhliða.

Lyfhrifamilliverkanir

Veiruhamlandi lyf með beina verkun á veirur (DAA) og lyf sem innihalda etínýlestradíól, svo sem samsettar hormónagetnaðarvarnir

Í klínískum rannsóknum á samsettu lyfjameðferðinni ombitasvír/paritaprevír/ritónavír og dasabúvír, með eða án ribavírín við lifrabólgu C, voru ALT-hækkarnir sem voru meira en 5-föld eðlileg efri mörk marktækt algengari hjá konum sem notuðu lyf sem innihalda etínýlestradíól eins og t.d. samsettar hormónagetnaðarvarnir. Að auki komu ALT-hækkarnir fram, meðal sjúklinga sem fengu glecaprevír/pibrentasvír eða sófóbúvír/velpatasvír/voxilaprevír, hjá konum sem notuðu lyf sem innihalda etínýlestradíól, svo sem samsettar hormónagetnaðarvarnir.

Veiruhamlandi lyf með beina verkun á veirur (DAA) og lyf sem innihalda estrógen, önnur en etínýlestradíól, svo sem estradíól

Konur sem nota lyf sem innihalda önnur estrógen en etínýlestradíól eins og t.d. estradíól, ásamt meðferð með ombitasvír/paritaprevír/ritónavír og dasabúvír, með eða án ribavírín, voru með svipaða tíðni ALT-hækkana og konur sem fengu engin estrógen. Hinsvegar, þar sem að takmarkaður fjöldi kvenna tók önnur estrógen, skal gæta varúðar við samhliðagjöf með eftirfarandi samsettum lyfjameðferðum: ombitasvír/paritaprevír/ritónavír og dasabúvír með eða án ribavírín; einnig meðferð með glecaprevír/pibrentasvír eða sófóbúvír/velpatasvír/voxilaprevír (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Femanor er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu. Ef þungun verður meðan á meðferð með Femanor stendur skal hætta meðferð strax.

Klínísk gögn um takmarkaðan fjölda þungana þar sem konurnar voru útsettar fyrir noretísterónasetati benda ekki til skaðlegra áhrifa á fóstur. Dýrarrannsóknir hafa sýnt að hærri skammtar af gestagenum en venjulega er að finna í lyfjum til hormónauppbótarmeðferðar geta valdið karlkyns einkennum hjá kvenkyns fósturum. Þessar niðurstöður úr dýrarrannsóknum virðast þó ekki hafa nokkra þýðingu fyrir menn þegar notaðir eru litlir skammtar eins og eru í Femanor. Flestar faraldsfræðilegar rannsóknir fram til dagsins í dag hafa ekki sýnt nein neikvæð áhrif eða skaða hjá fósturum þegar þungaðar konur hafa fyrir mistök verið meðhöndlaðar með samsettri meðferð estrógena og gestagena.

Brjóstagjöf

Femanor er ekki ætlað konum sem eru með barn á brjósti.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engin áhrif hafa komið fram.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanirnar, sem tilkynnt er um, eru spennu og verkir í brjóstum (31%), tíðaverkir (19%), óreglulegar blæðingar (12,7%) og höfuðverkur (10%).

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í klínískum rannsóknum voru blæðingar frá leggöngum og verkir/eysli í brjóstum, sem tilkynnt var um hjá um það bil 10-30% af sjúklingunum.

Blæðingarnar komu venjulega fram á fyrstu mánuðum meðferðarinnar. Verkir í brjóstum hurfu venjulega eftir nokkra mánuði.

Alvarlegustu aukaverkanirnar eru sýndar fyrst innan hvers tíðnisviðs en síðan í fallandi röð. Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Líffærakerfi MedDRA tíðniflokkun	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Hvítsveppa- sýking í kynfærum, leggangabroti				
Ónæmiskerfi				Ofnæmi		
Efnaskipti og næring		Vökvasöfnun				
Geðræn vandamál		Þunglyndi, aukið þunglyndi. Tauga- óstyrkur, geðsveiflur, breytingar á kynhvöt				
Taugakerfi	Höfuðverkur	Sundl, svefn- vandamál	Mígreni, svimi	Náladofi		
Æðar			Hækkaður blóð- þrýstingur, segabláæða- bólga í útlægum æðum, æðahnútar	Segarek í lungum, blóðtappi í bláæð, segarek í djúpum bláæðum		
Meltingarfæri		Ógleði, verkir, spenna og þægindi í kviði. Niðurgangur, meltingar- truflanir	Uppköst			
Lifur og gall			Gallblöðru- sjúkdómur, gallsteinakvilli		Gallteppu- gula	
Húð og undirhúð		Þrymlabólur, útbrot, kláði, þurr húð	Aflitun húðar		Aukinn hárvöxtur	Skalla- myndun
Stoðkerfi og stoðvefur		Bakverkir, krampar í fötum, verkir í útlimum	Vöðvakrampar	Vöðvaslen		
Æxlunarfæri og brjóst	Verkir/eysli í brjóstum, tíðaverkir, tíðatruflanir.	Brjóst- stækkun/ bjúgur, vöðvaæxli í legi, versnun/endur koma vöðvaæxli í legi. Asatíðir, útferð, óreglulegar blæðingar, legkrampar, sýking í leggöngum, frumuvöxtur í legslímu	Brjóst- krabbamein	Góðkynja legæxli, blöðrur á eggjastokk um, leghál- separ		

Líffærakerfi MedDRa tíðniflokkun	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Verkir, þróttleysi, bjúgur á útlímum, þyngdar- aukning				
Rannsóknaniðu rstöður			Aukning transamínasa			

Hætta á brjóstakrabbameini

- Greint hefur verið frá allt að tvöfalt meiri hættu á að brjóstakrabbamein greinist hjá konum sem hafa verið á samsettri meðferð með estrógeni og gestageni, sem staðið hefur lengur en 5 ár.
- Aukin áhætta hjá þeim sem eru eingöngu á meðferð með estrógeni er minni en sú áhætta sem sést hefur hjá þeim sem nota samsetta meðferð með estrógeni-prógestageni.
- Áhættustigið er háð meðferðarlengd (sjá kafla 4.4).
- Áætluð heildaráhætta byggð á niðurstöðum úr stærstu slembiröðuðu samanburðarrannsókninni með lyfleysu (WHI-rannsókninni) og stærstu safngreiningunni á framskyggnum faraldsfræðilegum rannsóknum er birt hér fyrir neðan:

Stærsta safngreiningin á framskyggnum faraldsfræðilegum rannsóknum

Áætluð viðbótarhætta á brjóstakrabbameini eftir 5 ára notkun hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m²

Aldur við upphaf kvenhormóná- uppbótar (ár)	Nýgengi á 5 ára tímabili hjá hverjum 1.000 konum (50- 54 ára) sem <u>aldrei</u> hafa notað kvenhormónauppbót *	Áhættuhlutfall	Viðbótarlífelli eftir 5 ár hjá hverjum 1.000 konum sem notuðu kvenhormónauppbót
Kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu			
50	13,3	1,2	2,7
Estrógen-prógestagen-samsetningar			
50	13,3	1,6	8,0
*Grunngildi nýgengis fengið á Englandi árið 2015 hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m ² Athugið: Vegna þess að bakgrunnstíðni brjóstakrabbameins er mismunandi í EES-ríkjum mun fjöldi viðbótarlífella af brjóstakrabbameini einnig breytast hlutfallslega.			

Áætluð viðbótarhætta á brjóstakrabbameini eftir 10 ára notkun hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m²

Aldur við upphaf kvenhormóná- uppbótar (ár)	Nýgengi á 10 ára tímabili hjá hverjum 1.000 konum (50-59 ára) sem <u>aldrei</u> hafa notað kvenhormónauppbót *	Áhættuhlutfall	Viðbótarlífelli eftir 10 ár hjá hverjum 1.000 konum sem notuðu kvenhormónauppbót
Kvenhormónauppbót með estrógeni eingöngu			
50	26,6	1,3	7,1
Estrógen-prógestagen-samsetningar			
50	26,6	1,8	20,8
*Grunngildi nýgengis fengið á Englandi árið 2015 hjá konum með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 kg/m ² Athugið: Vegna þess að bakgrunnstíðni brjóstakrabbameins er mismunandi í EES-ríkjum mun fjöldi viðbótarlífella af brjóstakrabbameini einnig breytast hlutfallslega.			

Women's Health Initiative-rannsóknir (WHI) – Viðbótaráhætta á brjóstakrabbameini eftir 5 ára notkun

Aldur (ár)	Tíðni á 5 ára tímabili hjá hverjum 1.000 konum í lyfleysuhópnum*	Hlutfallsleg áhætta (95% CI)	Viðbótartilvik á 5 ára tímabili hjá hverjum 1.000 konum sem voru á hormónauppbótarmeðferð* (95% CI)
Einungis samtengd estrógen#			
50 – 79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)**
Samtengd estrógen + medroxýprógesterónacetat‡			
50 – 79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)
*Athugið að tölurnar eiga við um 5 ára þátttöku í WHI-rannsókninni en sumar konur, bæði í lyfleysu- og meðferðarhópnum, hafa hugsanlega verið á hormónauppbótarmeðferð áður. #Þátttakendur í estrógenmeðferðarhópi WHI-rannsóknarinnar og lyfleysuhópi til samanburðar voru einungis konur sem gengist höfðu undir legnám. ‡Þegar greiningin takmarkaðist við konur sem höfðu ekki verið á hormónauppbótarmeðferð fyrir rannsóknina var ekki um augljósa aukna áhættu að ræða á fyrstu 5 árum meðferðarinnar. Eftir 5 ár var áhættan meiri en hjá þeim sem ekki voru á hormónauppbótarmeðferð. **WHI-rannsókn hjá konum án legs, sem ekki sýndi aukna áhættu fyrir brjóstakrabbameini. CI = öryggisbil			

Fjöldi viðbótartilvika brjóstakrabbameins hjá konum á hormónauppbótarmeðferð er um það bil sá sami, óháð aldri, í upphafi hormónauppbótarmeðferðar (á aldrinum 45-65 ára) (sjá kafla 4.4).

Legslímukrabbamein

Konur eftir tíðahvörf sem eru með leg

Áhættan fyrir legslímukrabbameini er u.þ.b. 5 tilvik hjá hverjum 1.000 konum með leg, sem eru ekki á hormónauppbótarmeðferð.

Ekki er mælt með hormónauppbótarmeðferð með estrógeni eingöngu hjá konum með leg, þar sem það eykur hættu á legslímukrabbameini (sjá kafla 4.4).

Í faraldsfræðilegum rannsóknum er aukning áhættu fyrir legslímukrabbameini mismikil eftir meðferðarlengd og estrógenskammti, frá 5 til 55 viðbótartilvikum hjá hverjum 1.000 konum á aldrinum 50 til 65 ára.

Viðbót gestagens við estrógenmeðferð í að minnsta kosti 12 daga í meðferðarhring getur komið í veg fyrir þessa auknu áhættu. Í rannsókninni „Million Woman Study“ (MWS) jók 5 ára samsett hormónauppbótarmeðferð (kaflaskipt eða samfelld) ekki hættu á legslímukrabbameini (hlutfallsleg áhætta (RR) var 1,0 (0,8-1,2).

Krabbamein í eggjastokkum

Meðferð með estrógeni eingöngu eða samsett hormónauppbótarmeðferð með estrógeni-prógestageni hefur verið tengd örlítið aukinni hættu á að krabbamein greinist í eggjastokkum (sjá kafla 4.4).

Í safngreiningu úr 52 faraldsfræðilegum rannsóknum kom fram aukin hættu á krabbameini í eggjastokkum hjá konum sem fá uppbótarmeðferð með hormónum í samanburði við konur sem aldrei höfðu fengið slíka meðferð (RR 1,43, 95% CI 1,31-1,56). Fyrir konur á aldrinum 50 til 54 ára, sem hafa fengið uppbótarmeðferð með hormónum í 5 ár, þýðir það að 1 viðbótartilfelli greinist fyrir hverja 2.000 notendur. Fyrir konur á aldrinum 50 til 54 ára, sem ekki fá uppbótarmeðferð með hormónum, munu u.þ.b. 2 konur af hverjum 2.000 greinast með krabbamein í eggjastokkum á 5 ára tímabili.

Hætta á bláæðasegareki

Hormónauppbótarmeðferð er tengd 1,3-3-falt meiri hættu á segareki í bláæðum, þ.e.a.s. segamyndun í djúpum bláæðum eða lungnasegareki. Meiri líkur eru á slíkum tilvikum á fyrsta ári hormónauppbótarmeðferðar en síðar (sjá kafla 4.8).

Niðurstöður WHI-rannsóknarinnar eru sýndar hér fyrir neðan:

WHI rannsóknir – Viðbótaráhætta á bláæðasegreki á 5 ára notkunartímabili

Aldur (ár)	Tíðni yfir 5 ára tímabil hjá hverjum 1.000 konum í lyfleysuhópnum	Hlutfallsleg áhætta (95% CI)	Viðbótartilvik á 5 ára tímabili hjá hverjum 1.000 á hormónauppbótarmeðferð
Eingöngu estrógen (til inntöku)*			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Samsett meðferð með estrógeni og gestageni (til inntöku)			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)
*Rannsókn hjá konum án legs CI = öryggisbil			

Hætta á kransæðasjúkdómum

- Hætta á kransæðasjúkdómum er lítillega aukin hjá konum eldri en 60 ára, sem eru á hormónauppbótarmeðferð með estrógeni og gestageni (sjá kafla 4.4)

Hætta á heilaslagi vegna blóðþurrðar

- Meðferð með estrógeni eingöngu og samsett meðferð með estrógeni og gestageni tengist allt að 1,5-falt aukinni hættu á heilaslagi vegna blóðþurrðar. Hætta á heilaslagi vegna blæðingar eykst ekki við uppbótarmeðferð með hormónum.
- Þessi hlutfallslega aukning áhættu er ekki háð aldri eða meðferðarlengd en þar sem grunnáhætta er mjög háð aldri, eykst heildaráhætta á heilaslagi með hækkandi aldri hjá konum sem eru á hormónauppbótarmeðferð (sjá kafla 4.4).

WHI-rannsóknirnar í heild – Viðbótaráhætta fyrir heilaslagi* á 5 ára meðferðartímabili

Aldur (ár)	Tíðni á 5 ára tímabili hjá hverjum 1.000 konum í lyfleysuhópnum	Hlutfallsleg áhætta (95% CI)	Viðbótartilvik hjá hverjum 1.000 konum sem eru á hormónauppbótarmeðferð yfir 5 ára tímabil
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (-1 – 5)
*Ekki var gerður greinarmunur á heilaslagi vegna blóðþurrðar og heilaslagi vegna blæðingar.			

Greint hefur verið frá öðrum aukaverkunum við meðferð með estrógeni/gestageni:

- Húðbreytingar svo sem þungunarfrenkur, regnbogaroðasótt, þrymlaroði, æðapurpuri.
- Hugsanleg vitglöp eftir 65 ára aldur (sjá kafla 4.4).
- Augnþurrkur.
- Breytt samsetning táravökva.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Eiturverkanir:

Estradíól: Reynsla af ofskömmtnun er takmörkuð, en eiturverkun er sennilega lítil.

160 mg skammtur af estradíóli hjá fullorðnum olli höfuðverk og hafði tímabundin áhrif á heilalínurit.

Noretisteron: Reynsla af ofskömmtnun er takmörkuð og ólíklegt að einkenni komi fram við bráða ofskömmtnun. 60 mg skammtur af noretisteróni hjá 1 árs og 140 mg skammtur hjá 3 ára barni ollu engum einkennum.

Einkenni um ofskömmun estrógens með inntöku eru spennu í brjóstum, flökurleiki, uppköst og/eða millitíðablæðingar. Ofskömmun gestagens getur leitt til þunglyndis, þreytu, þrymlabóla og mikils hárvaxtar.

Íhuga má magatæmingu og lyfjakol ef mjög stór skammtur hefur verið tekinn inn nýlega. Venjulega þarf þó aðeins eftirlit með sjúklingi. Ekkert mótefni er til. Meðhöndla skal einkenni eftir þörfum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Prógestógen og östrógen, fast hlutfall.
ATC flokkur: G 03 FA 01.

Femanor er lyf til daglegrar gjafar á estrógeni og gestageni.

Estradíól: Virka efnið, samtengt 17 β -estradíól, er efnafræðilega og líffræðilega sambærilegt estradíóli sem myndast í líkama manna.

Það bætir upp minnkaða estrógenmyndun hjá konum eftir tíðahvörf og linar einkenni tíðahvarfa.

Estrógen kemur líka í veg fyrir beintap eftir tíðahvörf og eggjastokkanám.

Noretísterónasetat: Þar sem estrógen eykur vöxt legslímunnar eykst hættan á ofvexti legslímu og legslímukrabbameini þegar það er gefið eitt og sér. Gestagen gefið til viðbótar minnkar mikið hættuna á ofvexti legslímu vegna estrógenörvunar, hjá konum sem ekki hafa gengist undir legnám.

Hin daglega gjöf noretísteróns, sem hefur prógesterónlík áhrif, gerir í flestum tilvikum legslímuna rýrari þegar eftir nokkurra mánaða meðferð ásamt því að viðhalda rýrnun slímhúðarinnar. Þetta gerir estrógenmeðferð mögulega eftir tíðahvörf hjá konum með leg án þess að þær fái reglulegar blæðingar. Venjulega dregur úr einkennum strax á fyrsta mánuði meðferðarinnar.

Estrógenskortur eftir tíðahvörf tengist aukinni umsetningu beina og minnkun á beinþéttni.

Áhrif estrógena á steinefnabéttni í beinum eru skammtaháð. Áhrifin haldast svo lengi sem meðferð varir. Eftir að hormónauppbótarmeðferð er hætt, tapast beinþéttni á svipuðum hraða og hjá ómeðhöndluðum konum.

Niðurstöður WHI-rannsóknarinnar og safngreining annarra rannsókna sýna að hormónauppbótarmeðferð, með estrógeni einu sér eða samsett meðferð með estrógeni og gestageni, sérstaklega hjá heilsuhraustum konum, dregur úr hættu á mjaðma- og hryggjarliðabrotum vegna beinþynningar hjá konum með litla beinþéttni og/eða staðfesta beinþynningu. Sannanir fyrir því eru þó takmarkaðar.

Áhrif estradíóls, gefið ásamt noretísterónasetati, á innihald steinefna í beinum voru rannsökuð í 2 ára slemiraðaðri, tvíblindri, klínískri, samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá konum eftir tíðahvörf (n=327). Allar konurnar fengu kalsíumuppbót 1.000 mg/dag. Samsett meðferð með estradíóli og noretísterónasetati hindraði marktækt beinþéttnitap í lendarhrygg, mjöðmum (í heild), fjarhluta sveifar (distal radius) og í líkamanum í heild í samanburði við konur sem fengu kalsíumuppbót og lyfleysu. Hjá konum skömmu eftir tíðahvörf (1-5 árum eftir tíðahvörf) var prósentuaukning steinefnainnihalds beina í hryggsúlu lendarhryggs, lærleggshálsi og lærhnútu (trochanter) hjá sjúklingum sem luku 2 ára samsettri meðferð $5,4 \pm 0,7\%$, $2,9 \pm 0,8\%$ og $5,0 \pm 0,9\%$ frá grunngildum, talið í sömu röð. Hlutfall kvenna með óbreytt eða aukið steinefnainnihald í beinum var 91% eftir 2 ára meðferð.

5.2 Lyfjahvörf

Estradíól:

Hámarksblóðþéttni (C_{max}) er um 62 pg/ml og næst 3-6 klst. eftir inntöku. Helmingunartími brothvarfs estradíóls er u.þ.b. 24 klst. Estradíól umbrotnar í lifur í estrón og estríól. Útskilnaður er

aðallega um nýru sem glúkúróníð og súlföt.

Noretísterón:

Noretísterónasetat umbrotnar í noretísterón. Hámarksplasmaþéttni (C_{max}) er um 12 ng/ml og næst u.þ.b. 1-4 klst. eftir inntöku.

Helmingunartími brotthvarfs er u.þ.b. 10 klst. Útskilnaður er aðallega um nýru sem glúkúróníð og súlföt. Lyfjahvörf hjá konum eldri en 60 ára hafa ekki verið rannsökuð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Klínísk reynsla af notkun Femanor er mikil. Allar viðeigandi upplýsingar um lyfið fyrir notendur er að finna annars staðar í þessari samantekt á eiginleikum lyfsins.

Samfelld og langvarandi notkun náttúrulegra estrógena og gerviestrógena eykur tíðni krabbameina hjá vissum dýrategundum í brjósti, legi, leghálsi, leggöngum, eistum og lifur. Samfelld notkun noretísteróns í langan tíma eykur hjá vissum dýrategundum tíðni æxla í heiladingli og eggjastokkum hjá kvendýrum og í lifur og brjósti hjá karldýrum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mjólkursykurseinhydrat (laktósi), maisssterkja, póvídon, talkúm, magnesíumsterat, hýprómellósa, makrógól, svart járnoxíð E 172, titantvíoxíð E 171.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkning (ál/PVC)

3 x 28 stk. dagatalspakkning.

Umbúðir lyfsins eru merktar með vikudögum þannig að hægt er að fylgjast með inntöku lyfsins frá degi til dags.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Exeltis Healthcare S.L.

Avenida Miralcampo, 7

Polígono Industrial Miralcampo,

19200, Azuqueca De Henares Guadalajara

Spánn

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

950069 (IS).

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. júlí 1998.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 13. desember 2012.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

27. nóvember 2025.